

je00/6094 日 本 国 特 許 庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

18.10.00

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application:

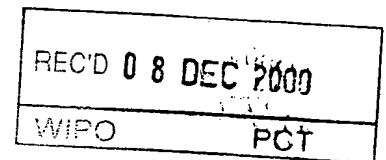
2000年 8月 8日

出 願 番 号  
Application Number:

特願2000-239256

出 願 人  
Applicant (s):

第一製薬株式会社



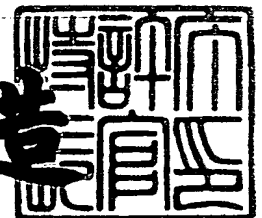
**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年12月 1日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3097134

【書類名】 特許願

【整理番号】 G00080804A

【提出日】 平成12年 8月 8日

【あて先】 特許庁長官 及川 耕造殿

【国際特許分類】 C07D265/36

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 佐藤 耕司

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 小林 幸業

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 中山 敬司

【特許出願人】

【識別番号】 000002831

【氏名又は名称】 第一製薬株式会社

【代表者】 森田 清

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005131

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

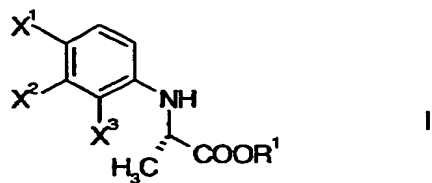
【書類名】 明細書

【発明の名称】 光学活性なオキサジン誘導体の製法

【特許請求の範囲】

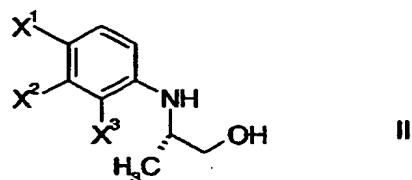
【請求項 1】 式 (I)

【化 1】



で表される化合物を、非プロトン性溶媒中、アルコールの存在下に、水素化ホウ素金属化合物を反応させて式 (II)

【化 2】



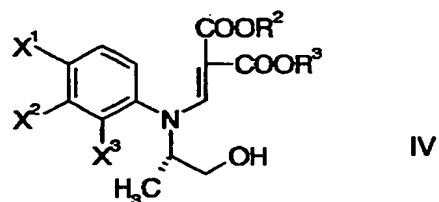
で表される化合物を得、この化合物と式 (III)

【化 3】



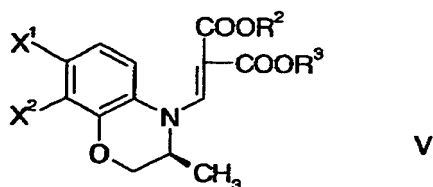
で表される化合物とを、塩基性条件下に反応させて式 (IV)

【化 4】



で表される化合物を得、この化合物を塩基性条件下に処理することを特徴とする式 (V)

【化 5】



で表される化合物の製造法

(上記の各式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、 $Y$ は、アルコキシ基、ハロゲン原子、またはジアルキルアミノ基を表し、 $R^1$ は、水素原子または炭素数 1 から 6 のアルキル基を表し、 $R^2$ および $R^3$ は、各々独立して、炭素数 1 から 6 のアルキル基を表す。)

【請求項 2】 非プロトン性溶媒が、芳香族炭化水素、アルカン、シクロアルカン、エーテル、ハロゲン化炭化水素および酢酸エステルからなる群の化合物から選ばれる溶媒である請求項 1 に記載の製造法

【請求項 3】 非プロトン性溶媒が芳香族炭化水素である請求項 1 に記載の製造法

【請求項 4】 非プロトン性溶媒がアルカンである請求項 1 に記載の製造法

【請求項 5】 非プロトン性溶媒がシクロアルカンである請求項 1 に記載の製造法

【請求項 6】 非プロトン性溶媒がエーテルである請求項 1 に記載の製造法

【請求項 7】 非プロトン性溶媒がハロゲン化炭化水素である請求項 1 に記載の製造法

【請求項 8】 非プロトン性溶媒が酢酸エステル類である請求項 1 に記載の製造法

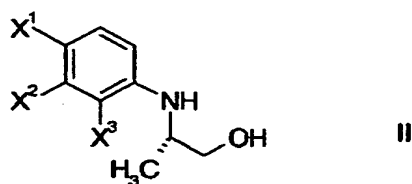
【請求項 9】 アルコールが一級アルコールである請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の製造法

【請求項 10】 一級アルコールがメタノールである請求項 9 に記載の製造法

【請求項 11】 水素化ホウ素金属化合物が、水素化ホウ素ナトリウムである請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の製造法

【請求項12】 式(I I)

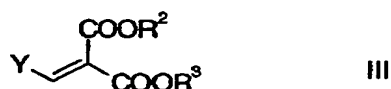
【化6】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表す。)

で表される化合物と式(I I I)

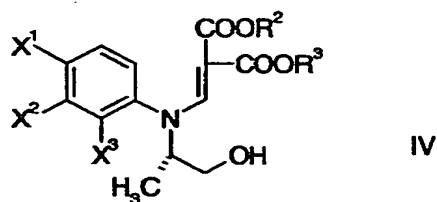
【化7】



(式中、 $R^2$ および $R^3$ は、各々独立して炭素数1から6のアルキルを表し、Yは、アルコキシ基、ハロゲン原子、またはジアルキルアミノ基を表す。)

で表される化合物とを、塩基性条件下に反応させることを特徴とする式(I V)

【化8】

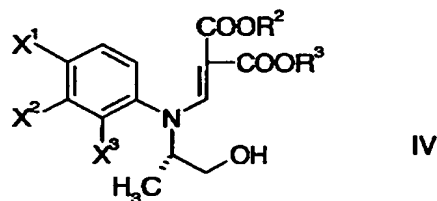


(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、 $R^2$ および $R^3$ は、各々独立して炭素数1から6のアルキルを表す。)

で表される化合物の製造法

【請求項13】 式(I V)

【化9】

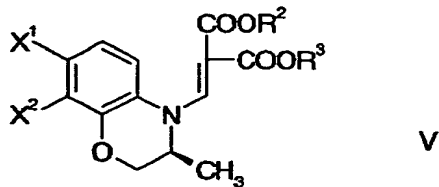


(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、 $R^2$ および $R^3$

<sup>3</sup>は、各々独立して炭素数 1 から 6 のアルキルを表す。)

で表される化合物を、塩性条件下に反応させることを特徴とする式 (V)

【化 1 0】



(式中、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>は、各々独立してハロゲン原子を表し、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、各々独立して炭素数 1 から 6 のアルキルを表す。)

で表される化合物の製造法

【請求項 1 4】 塩基性条件が、塩基および相間移動触媒が共存する塩基性条件である請求項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の製造法

【請求項 1 5】 塩基がアルカリ金属水酸化物またはアルカリ土類金属水酸化物である請求項 1 4 に記載の製造法

【請求項 1 6】 塩基が水酸化カリウムである請求項 1 5 に記載の製造法

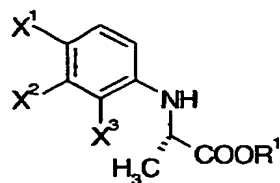
【請求項 1 7】 相間移動触媒が四級アンモニウム塩またはクラウンエーテルである請求項 1 4 から 1 6 のいずれか一項に記載の製造法

【請求項 1 8】 相間移動触媒が四級アンモニウム塩である請求項 1 4 から 1 6 のいずれか一項に記載の製造法

【請求項 1 9】 四級アンモニウム塩が、テトラノルマルヘキシルアンモニウムクロライド、トリメチルベンジルアンモニウムクロライド、トリエチルベンジルアンモニウムクロライド、トリメチルフェニルアンモニウムクロライド、またはテトラブチルアンモニウムハイドロゲンサルフェートである請求項 1 8 に記載の製造法

【請求項 2 0】 式 (I)

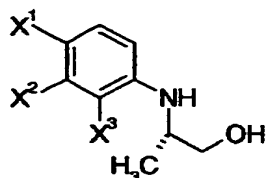
【化 1 1】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、 $R^1$ は水素原子または炭素数 1 から 6 のアルキル基を表す。)

で表される化合物を、非プロトン性溶媒中、アルコールの存在下に、水素化ホウ素金属化合物を反応させることを特徴とする式 (I I)

【化 1 2】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表す。)

で表される化合物の製造法

【請求項 2 1】 非プロトン性溶媒が、芳香族炭化水素、アルカン、シクロアルカン、エーテル、ハロゲン化炭化水素および酢酸エステルからなる群の化合物から選ばれる溶媒である請求項 2 0 に記載の製造法

【請求項 2 2】 非プロトン性溶媒が芳香族炭化水素である請求項 2 0 に記載の製造法

【請求項 2 3】 非プロトン性溶媒がアルカンである請求項 2 0 に記載の製造法

【請求項 2 4】 非プロトン性溶媒がシクロアルカンである請求項 2 0 に記載の製造法

【請求項 2 5】 非プロトン性溶媒がエーテルである請求項 2 0 に記載の製造法

【請求項 2 6】 非プロトン性溶媒がハロゲン化炭化水素である請求項 2 0 に記載の製造法

【請求項 2 7】 非プロトン性溶媒が酢酸エステル類である請求項 2 0 に記載の製造法

【請求項 2 8】 アルコールが一級アルコールである請求 2 0 から 2 7 のいずれか一項に記載の製造法

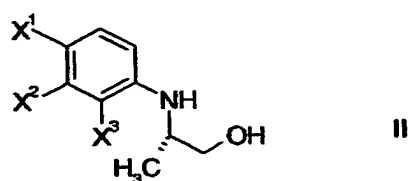
【請求項 2 9】 一級アルコールがメタノールである請求 2 8 に記載の製造法

【請求項 3 0】 水素化ホウ素金属化合物が、水素化ホウ素ナトリウムである請求項 2 0 から 2 9 のいずれか一項に記載の製造法

【請求項 3 1】  $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ がフッ素原子である請求項 1 から 3 0 のいずれか一項に記載の製造法

【請求項 3 2】 式 (I I)

【化 1 3】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表す。)  
で表される化合物およびその塩

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【産業上の利用分野】

本発明は、抗菌化合物の合成原料として有用な化合物およびその製造法に関する。

【0 0 0 2】

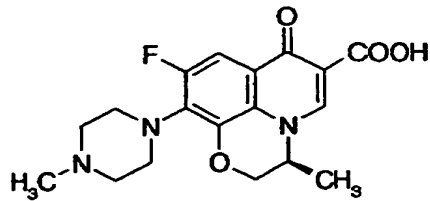
【従来の技術】

次式の構造を有するレボフロキサシン [S - ( - ) - 9 - フルオロ - 3 - メチルー 1 0 - ( 4 - メチルー 1 - ピペラジニル ) - 7 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 7 H - ピリド [ 1 , 2 , 3 - d e ] [ 1 , 4 ] ベンゾオキサジン - 6 - カルボン酸 ( 特開昭 6 2 - 2 6 2 7 9 0 号公報参照 ) ] は優れた合成抗菌剤として知ら



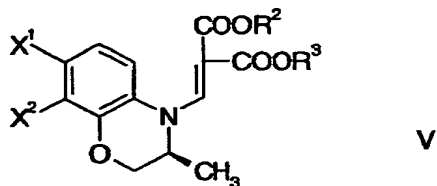
れている。

【化 1 4】



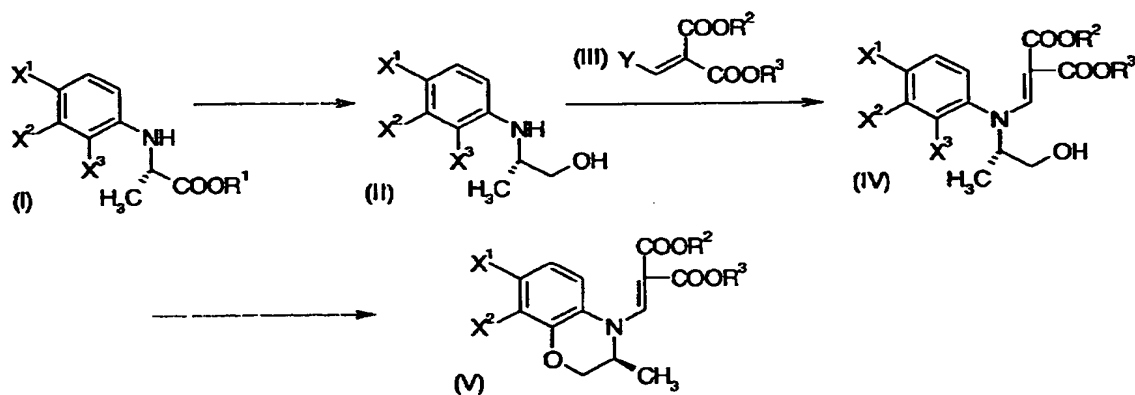
このレボフロキサシンの製造中間体として重要な、式 (V)

【化 1 5】



(式中、 $X^1$ および $X^2$ は、各々独立して、ハロゲン原子を表し、 $R^2$ および $R^3$ は、各々独立して、炭素数1から6のアルキルを表す。)  
で表される化合物の製造方法として下記の方法がある。

【化 1 6】



{式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立して、ハロゲン原子を表し、  
 $R^1$ は、水素原子、アラルキル基、または炭素数1から6のアルキル基を表し、  
 $R^2$ および $R^3$ は、各々独立して、炭素数1から6のアルキル基を表し、  
Yは、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基、または、ジアルキルアミノ基 (このアルキル基は、同一でも異なってもよい、炭素数1から6のアルコキシ基でよい。) を表す。なお、ここに示された化合物の置換基の定義は本願

とは無関係である。}

【 0 0 0 3 】

【発明が解決しようとする課題】

上記の製法は、レボフロキサシンの製造において重要な光学純度の保持に関して不十分であることが判明した。すなわち、

1) イソプロパノールとメタノールの混合溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムを反応させて化合物 (I I) を得る工程

2) メチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体を、N, N-ジメチルホルムアミド中、カリウムターシャルブトキシド存在下に反応させて化合物 (I V) を得る工程

3) N, N-ジメチルホルムアミド中、カリウムターシャルブトキシド存在下で閉環反応を行って化合物 (V) を得る工程

の各々において、不斉炭素上での立体の反転が起こり生成物における光学純度が低下する傾向が認められたのである。すなわちこの方法は光学活性体であるレボフロキサシンを製造するために不十分であったことが判明したのである。

【 0 0 0 4 】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは鋭意検討した結果、還元工程の光学純度の低下防止法として、溶媒に非プロトン性溶媒を用い、アルコール類、特にメタノール、エタノール等の一級アルコールの存在下で、金属水素化ホウ素化合物、とりわけ水素化ホウ素ナトリウムを使用して反応させることで、光学活性な式 (I I) の化合物が収率よく、かつラセミ化を伴わずに得られることを見出した。

また、メチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体との反応工程は、塩基としてアルカリ金属水酸化物を用い、相間移動媒触の存在下で反応させることで、光学活性な式 (I V) の化合物が収率よく、かつラセミ化を伴わずに得られることを見出した。

さらに、閉環工程は上記の工程と同様に、塩基としてアルカリ金属水酸化物を用い、相間移動触媒の存在下、反応させることにより、光学活性な式 (V) の化合物が収率よく、かつラセミ化を伴わずに得られることを見出した。

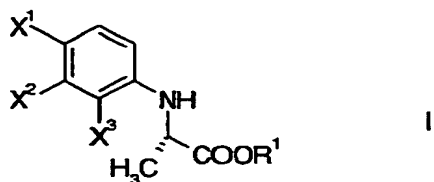
本願発明はこれらの発見に基づき完成されたものである。

【 0 0 0 5 】

すなわち本願発明は以下の各製造法に関するものである。

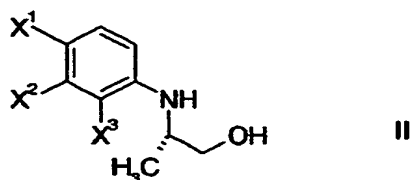
式 ( I )

【 化 1 7 】



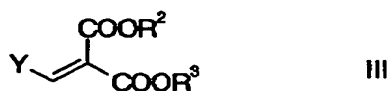
で表される化合物を、非プロトン性溶媒中、アルコールの存在下に、水素化ホウ素金属化合物を反応させて式 ( I I )

【 化 1 8 】



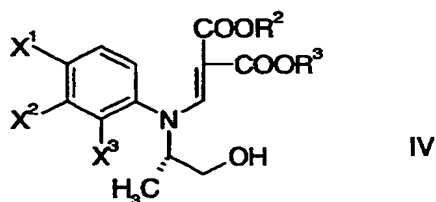
で表される化合物を得、この化合物と式 ( I I I )

【 化 1 9 】



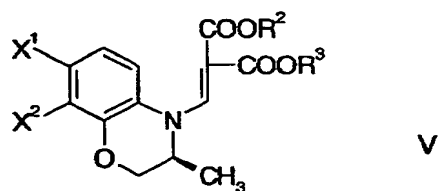
で表される化合物とを、塩基性条件下に反応させて式 ( I V )

【 化 2 0 】



で表される化合物を得、この化合物を塩基性条件下に処理することを特徴とする式 ( V )

【化 2 1】



で表される化合物の製造法；

非プロトン性溶媒が、芳香族炭化水素、アルカン、シクロアルカン、エーテル、ハロゲン化炭化水素および酢酸エステルからなる群の化合物から選ばれる溶媒である上記の製造法；

非プロトン性溶媒が芳香族炭化水素である上記の製造法；

非プロトン性溶媒がアルカンである上記の製造法；

非プロトン性溶媒がシクロアルカンである上記の製造法；

非プロトン性溶媒がエーテルである上記の製造法；

非プロトン性溶媒がハロゲン化炭化水素である上記の製造法；

非プロトン性溶媒が酢酸エステル類である上記の製造法；

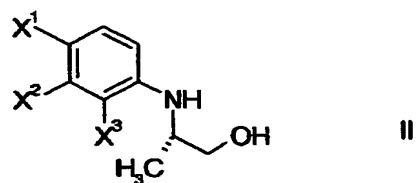
アルコールが一級アルコールである上記の各製造法；

一級アルコールがメタノールである上記の各製造法；

水素化ホウ素金属化合物が、水素化ホウ素ナトリウムである上記の各製造法；

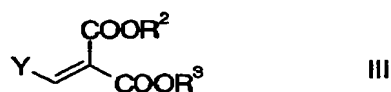
式 (I I)

【化 2 2】



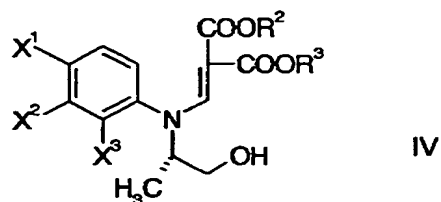
で表される化合物と式 (I I I)

【化 2 3】



で表される化合物とを、塩基性条件下に反応させることを特徴とする式 (I V)

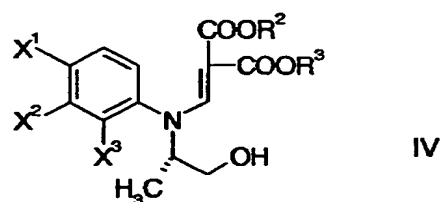
【化 2 4】



で表される化合物の製造法；

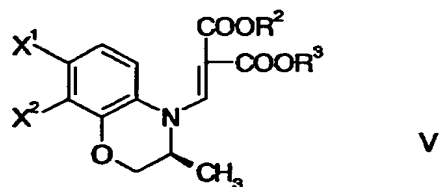
式 (I V)

【化 2 5】



で表される化合物を、塩性条件下に反応させることを特徴とする式 (V)

【化 2 6】



で表される化合物の製造法；

塩基性条件が、塩基および相間移動触媒が共存する塩基性条件である上記の各製造法；

塩基がアルカリ金属水酸化物またはアルカリ土類金属水酸化物である上記の各製造法；

塩基が水酸化カリウムである上記の各製造法；

相間移動触媒が四級アンモニウム塩またはクラウンエーテルである上記の各製造法；

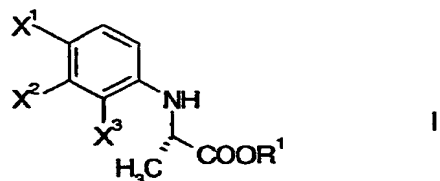
相間移動触媒が四級アンモニウム塩である上記の各製造法；

四級アンモニウム塩が、テトラノルマルヘキシルアンモニウムクロライド、トリメチルベンジルアンモニウムクロライド、トリエチルベンジルアンモニウムクロ

ライド、トリメチルフェニルアンモニウムクロライド、またはテトラブチルアンモニウムハイドロゲンサルフェートである上記の各製造法；

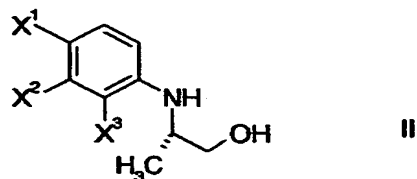
式 (I)

【化 2 7】



で表される化合物を、非プロトン性溶媒中、アルコールの存在下に、水素化ホウ素金属化合物を反応させることを特徴とする式 (I I)

【化 2 8】



で表される化合物の製造法；

非プロトン性溶媒が、芳香族炭化水素、アルカン、シクロアルカン、エーテル、ハロゲン化炭化水素および酢酸エステルからなる群の化合物から選ばれる溶媒である式 (I I) で表される化合物の製造法；

非プロトン性溶媒が芳香族炭化水素である式 (I I) で表される化合物の製造法；

非プロトン性溶媒がアルカンである式 (I I) で表される化合物の製造法；

非プロトン性溶媒がシクロアルカンである式 (I I) で表される化合物の製造法；

非プロトン性溶媒がエーテルである式 (I I) で表される化合物の製造法；

非プロトン性溶媒がハロゲン化炭化水素である式 (I I) で表される化合物の製造法；

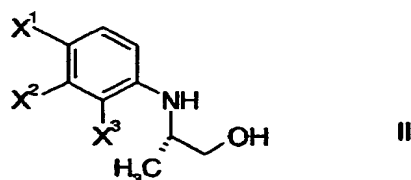
非プロトン性溶媒が酢酸エステル類である式 (I I) で表される化合物の製造法；

アルコールが一級アルコールである式 (I I) で表される化合物の製造法 ;  
 一級アルコールがメタノールである式 (I I) で表される化合物の製造法 ;  
 水素化ホウ素金属化合物が、水素化ホウ素ナトリウムである式 (I I) で表され  
 る化合物の各製造法 ;  
 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ がフッ素原子である上記の各製造法 ;  
 等である。

【 0 0 0 6 】

さらに本願発明は式 (I I)

【化 2 9】



で表される化合物およびその塩にも関するものである。

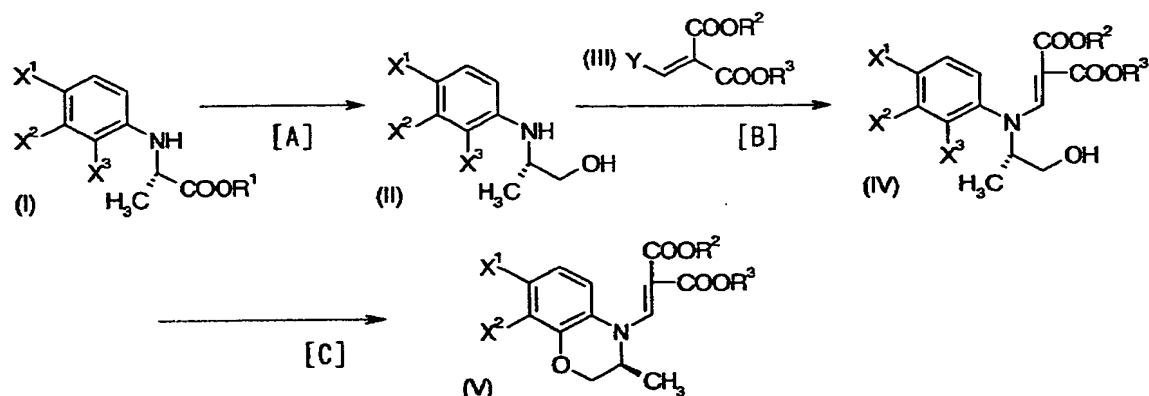
(上記の各式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を表し、 $Y$ は、アルコキシ基、ハロゲン原子、またはジアルキルアミノ基を表し、 $R^1$ は、水素原子または炭素数 1 から 6 のアルキル基を表し、 $R^2$ および $R^3$ は、各々独立して、炭素数 1 から 6 のアルキル基を表す。)

【 0 0 0 7 】

【発明の実施の形態】

本発明に基づく製造工程は下図に示した通りであるが、以下に各工程について詳細に説明する。

【化 30】



【0008】

まず、各工程で使用する各化合物の置換基について説明する。

$X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立して、ハロゲン原子を表すが、ハロゲン原子としてはフッ素原子が好ましい。

【0009】

$R^1$ は、水素原子または炭素数1から6のアルキルを表すが、アルキル基としては、直鎖状であっても分枝鎖状であってもいずれでもよく、これらのうちでは特にメチル基、エチル基が好ましい。

【0010】

$R^2$ および $R^3$ は、各々独立して、炭素数1から6のアルキルを表すが、これについても上記と同様に直鎖状であっても分枝鎖状であってもいずれでもよく、これらのうちでは特にメチル基、エチル基が好ましい。

【0011】

$Y$ は、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基、またはジアルキルアミノ基（ここでアルキル基は、同一でも異なってもよい、炭素数1から6のアルキル基でよい。）を表すが、これらのうちではアルコキシ基が好ましい。アルコキシ基としてはそのアルキル部分は上記と同様であり、直鎖状であっても分枝鎖状であってもいずれでもよく、これらのうちでは特にメトキシ基、エトキシ基が好ましい。

【0012】



なお、上記工程図では一方の異性体の製法を示したが、化合物（I）の立体配置が逆のものを使用すれば、もう一方の異性体も同様に合成することができる。また、化合物（I）のラセミ体を利用すれば、化合物（V）のラセミ体も得ることができる。

次に、各工程について述べる。

#### 【0013】

#### 工程 [A]

本工程は、式（I）の化合物を還元して式（II）の化合物を得る工程である。すなわち、式（I）の化合物を非アルコール溶媒中、アルコールの存在下に、還元剤として金属ヒドリド化合物によって処理するすればよい。

#### 【0014】

金属ヒドリド化合物としては、金属水素化ホウ素化合物または金属水素化アルミニウム化合物を使用することができる。これらの具体例としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カルシウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化ホウ素マグネシウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等の金属水素化ホウ素化合物；水素化リチウムアルミニウム等の金属水素化アルミニウム化合物を挙げることができる。これらのうちでは、金属水素化ホウ素化合物が好ましく、水素化ホウ素ナトリウムが特に好ましい。

還元剤の使用量は、化合物（I）に対して1から5倍モルの範囲でよく、好ましくは1.1から2倍モル程度である。

#### 【0015】

本工程では、非プロトン性溶媒（aprotic solvent）を使用することが特徴の一つである。非プロトン性溶媒としては、*n*-ヘキサン、*n*-ペンタン、シクロヘキサン、シクロペンタン等の、鎖状および環状の脂肪族炭化水素系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル（IPE）、メチルtertブチルエーテル（MTBE）、テトラヒドロフラン（THF）、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；クロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン（EDC）等のハロゲン化炭化水素系溶媒を挙げることができる。この他に、酢酸エステル類

等を使用してもよい。これらの溶媒は単独でもよいが複数種を組み合わせてもよい。

これらの溶媒のうち、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒およびジイソプロピルエーテル（I P E）、メチル *t*-ブチルエーテル（M T B E）等のエーテル系溶媒が好ましい。

#### 【 0 0 1 6 】

加えるアルコール類は、一級アルコールが好ましく、メタノールが特に好ましい。アルコール類の使用量は、化合物（I）に対して3から15倍モルの範囲でよく、好ましくは4から8倍モル程度である。

反応温度は使用する溶媒により異なるが、-78℃から溶媒の沸点の範囲でよく、好ましくは10℃から溶媒の沸点の範囲の温度である。

反応時間は1から24時間の範囲でよく、通常は2から16時間程度で終了する。

この工程で得られる式（I I）の化合物は酸付加塩であってもよい。塩を形成する酸としては、有機酸および無機酸のいずれであってもよく、例えば、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸；置換カルボン酸化合物や置換スルホン酸化合物、等の有機酸を挙げることができる。置換カルボン酸としては、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸等；置換スルホン酸としては、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸等を挙げることができる。

#### 【 0 0 1 7 】

#### 工程 [B]

本工程は、式（I I）で表される化合物に式（I I I）で表される化合物を反応させて式（I V）で表される化合物を得る工程である。本工程は、溶媒中、塩基および相間移動触媒存在下で反応させればよい。

#### 【 0 0 1 8 】

塩基としては、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩を用いることができ、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、マグネシウム、カルシウム等の水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩を使用すればよい。こ

れらのうち、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物が好ましく、特に水酸化カリウムが好ましい。

塩基の使用量は通常、化合物（I I）に対して0.1から15倍モルの範囲でよく、好ましくは1から3倍モル程度である。

#### 【0019】

相間移動触媒としては、テトラノルマルヘキシルアンモニウムクロライド、トリメチルベンジルアンモニウムクロライド、トリエチルベンジルアンモニウムクロライド、トリメチルフェニルアンモニウムクロライド、テトラブチルアンモニウムハイドロゲンサルフェート等の四級アンモニウム塩；18-クラウン-6、15-クラウン-5等のクラウンエーテル等が挙げられる。

これらの相間移動触媒のうち、テトラノルマルヘキシルアンモニウムクロライド、トリメチルベンジルアンモニウムクロライド、トリエチルベンジルアンモニウムクロライド、トリメチルフェニルアンモニウムクロライド、テトラブチルアンモニウムハイドロゲンサルフェート等の四級アンモニウム塩が好ましい。

相間移動触媒の使用量は、化合物（I I）のモル数に対して1%から100%の範囲で使用すればよく、好ましくは3%から30%程度である。

#### 【0020】

溶媒としては各種の溶媒を使用することができる。これらのうちで炭化水素系としては、n-ヘキサン、n-ペンタン、ベンゼン、トルエン、キシレン等が挙げられる。アルコール系としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール（IPA）、n-ブタノール、t-ブタノールが挙げられる。エーテル系としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル（IPE）、メチルt-ブチルエーテル（MTBE）、テトラヒドロフラン（THF）、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン等が挙げられる。アミド系としてはジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド（DMAc）等が挙げられる。ハロゲン化炭化水素系としては、クロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン（EDC）等が挙げられる。この他に、水、アセトニトリル、酢酸エステル類、アセトン等を挙げるができる。これらの溶媒は単独でもよいが複数種を組み合わせてもよい。

これら溶媒のうち、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド（DMAc）等のアミド系が好ましい。

#### 【0021】

反応温度は塩基の種類や使用する溶媒により異なるが、 $-78^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点で、好ましくは室温から $60^{\circ}\text{C}$ であり、より好ましくは室温程度である。

反応時間は1から24時間の範囲でよく、通常、1から12時間程度で終了する。

#### 【0022】

#### 工程 [C]

本工程は、式（V）で表される化合物を分子内させて式（V）で表される化合物を得る工程である。本工程は溶媒中、塩基および相間移動触媒存在下に処理することにより実施することができる。

#### 【0023】

塩基としては、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩を用いることができ、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、マグネシウム、カルシウム等の水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩を使用すればよい。

これらの塩基のうち、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物が好ましく、特に水酸化カリウムが好ましい。

塩基の使用量は通常、化合物（IV）に対して0.1から15倍モルの範囲で使用すればよく、好ましくは1から3倍モル程度である。

#### 【0024】

相間移動触媒としては、テトラノルマルヘキシルアンモニウムクロライド、トリメチルベンジルアンモニウムクロライド、トリエチルベンジルアンモニウムクロライド、トリメチルフェニルアンモニウムクロライド、テトラブチルアンモニウムハイドロゲンサルフェート等の四級アンモニウム塩；18-クラウン-6、15-クラウン-5等のクラウンエーテル等が挙げられる。

これらの相間移動触媒のうち、テトラノルマルヘキシルアンモニウムクロライド、トリメチルベンジルアンモニウムクロライド、トリエチルベンジルアンモニウムクロライド、トリメチルフェニルアンモニウムクロライド、テトラブチルア

ンモニウムハイドロゲンサルフェート等の四級アンモニウム塩が好ましい。

相間移動触媒の使用量は、化合物（I V）のモル数に対して1 %から1 0 0 %の範囲で使用すればよく、好ましくは3 %から3 0 %程度である。

【 0 0 2 5 】

溶媒としては各種の溶媒を使用することができる。これらのうちで炭化水素系としては、n-ヘキサン、n-ペンタン、ベンゼン、トルエン、キシレン等が挙げられる。アルコール系としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール（I P A）、n-ブタノール、t-ブタノールが挙げられる。エーテル系としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル（I P E）、メチルt-ブチルエーテル（M T B E）、テトラヒドロフラン（T H F）、ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等が挙げられる。アミド系としてはジメチルホルムアミド（D M F）、ジメチルアセトアミド（D M A c）等が挙げられる。ハロゲン化炭化水素系としては、クロロホルム、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン（E D C）等が挙げられる。この他に、水、アセトニトリル、酢酸エステル類、アセトン等を挙げるができる。これらの溶媒は単独でもよいが複数種を組み合わせてもよい。

これら溶媒のうち、ジメチルホルムアミド（D M F）、ジメチルアセトアミド（D M A c）等のアミド系が好ましい。

【 0 0 2 6 】

反応温度は塩基の種類や使用する溶媒により異なるが、- 7 8 ℃から溶媒の沸点で、好ましくは4 0 ℃から8 0 ℃であり、より好ましくは6 0 ℃程度である。

反応時間は1 から2 4 時間の範囲でよく、通常は2 から1 6 時間程度で終了する。

【 0 0 2 7 】

工程BおよびCは相間移動触媒を使用して反応を実施しているが、工程Bは室温で実施すればよく、一方工程Cは6 0 ℃程度の加温状態で実施することで各々優れた収率と純度にて各々の工程の生成物を得ることができる。一方、この工程BおよびCは連続的に実施することも可能であり、例えば、相間移動触媒存在下に塩基（水酸化カリウム等、化合物（I I）に対して1. 5 倍モル）を加えて室

温で1時間程度攪拌の後、反応液を60℃に昇温してさらに先と同量の塩基を加えて5時間程度攪拌することで目的物を得ることができる。すなわち、一旦室温で攪拌して化合物(IV)を生成させた後に、塩基を追加して反応温度を昇温して処理することで閉環反応までを一気に実施することができる。

## 【0028】

## 【実施例】

以下に、実施例および参考例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。得られた化合物の光学純度(%ee)は、HPLCに付して測定した。

得られた化合物の絶対配置は、別途合成した絶対配置が既知のサンプルと比較して決定されたものである。

## 【0029】

実施例1：(2S)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロパノール

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム(35.7mg)をトルエン(0.2ml)に懸濁し、その溶液に(2S)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸メチル(200mg、99.8%ee)のトルエン溶液(0.8ml)を加えた。反応液にメタノール(137.4mg)を加え、6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、油状物質として標題化合物を162.9mg(99.8%ee)得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.21 (d, 3H,  $J=6.3$  Hz)、1.77 (br s, 1H)、3.55-3.71 (m, 4H)、6.39-6.48 (m, 1H)、6.75-6.87 (m, 1H)。

MS;  $m/z$ : 205 ( $M^+$ )

## 【0030】

実施例2：(2S)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロパノール

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム（35.7 mg）をクロロベンゼン（0.2 ml）に懸濁し、その溶液に（2S）-2-（2, 3, 4-トリフルオロアニリノ）-プロピオン酸メチル（200 mg、99.8% ee）のクロロベンゼン溶液（0.8 ml）を加えた。反応液にメタノール（137.4 mg）を加え、6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、油状物質として標題化合物を162.9 mg（99.8% ee）得た。

## 【0031】

実施例3：（2S）-2-（2, 3, 4-トリフルオロアニリノ）-プロパノール

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム（35.7 mg）をヘキサン（0.2 ml）に懸濁し、その溶液に（2S）-2-（2, 3, 4-トリフルオロアニリノ）-プロピオン酸メチル（200 mg、99.8% ee）のヘキサン溶液（0.8 ml）を加えた。反応液にメタノール（137.4 mg）を加え、1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、油状物質として標題化合物を176 mg（99.8% ee）得た。なお、各種スペクトルデータは実施例1で得たものと一致した。なお、各種スペクトルデータは実施例1で得たものと一致した。

## 【0032】

実施例4：（2S）-2-（2, 3, 4-トリフルオロアニリノ）-プロパノール

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム（35.7 mg）をシクロヘキサン（0.2 ml）に懸濁し、その溶液に（2S）-2-（2, 3, 4-トリフルオロアニリノ）-プロピオン酸メチル（200 mg、99.8% ee）のシクロヘキサン溶液（0.8 ml）を加えた。反応液にメタノール（137.4 mg）を加え、6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽

和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、油状物質として標題化合物を 1 7 6 m g ( 9 9 . 8 % e e ) 得た。なお、各種スペクトルデータは実施例 1 で得たものと一致した。

## 【 0 0 3 3 】

実施例 5 : ( 2 S ) - 2 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロアニリノ ) - プロパノール

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム ( 3 5 . 7 m g ) をジイソプロピルエーテル ( 0 . 2 m l ) に懸濁し、その溶液に ( 2 S ) - 2 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロアニリノ ) - プロピオン酸メチル ( 2 0 0 m g 、 9 9 . 8 % e e ) のジイソプロピルエーテル溶液 ( 0 . 8 m l ) を加えた。反応液にメタノール ( 1 3 7 . 4 m g ) を加え、2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、油状物質として標題化合物を 1 7 6 m g ( 9 9 . 8 % e e ) 得た。なお、各種スペクトルデータは実施例 1 で得たものと一致した。

## 【 0 0 3 4 】

実施例 6 : ( 2 S ) - 2 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロアニリノ ) - プロパノール

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム ( 3 5 . 7 m g ) をメチル t - ブチルエーテル ( 0 . 2 m l ) に懸濁し、その溶液に ( 2 S ) - 2 - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロアニリノ ) - プロピオン酸メチル ( 2 0 0 m g 、 9 9 . 8 % e e ) のメチル t - ブチルエーテル溶液 ( 0 . 8 m l ) を加えた。反応液にメタノール ( 1 3 7 . 4 m g ) を加え、1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、油状物質として標題化合物を 1 7 6 m g ( 9 9 . 8 % e e ) 得た。なお、各種スペクトルデータは実施例 1 で得たものと一致した。

## 【 0 0 3 5 】



実施例 7 : (2S) - 2 - (2, 3, 4 - トリフルオロアニリノ) - プロパノール

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム (35.7 mg) をテトラヒドロフラン (THF ; 0.2 ml) に懸濁し、その溶液に (2S) - 2 - (2, 3, 4 - トリフルオロアニリノ) - プロピオン酸メチル (200 mg、99.8% ee) の THF 溶液 (0.8 ml) を加えた。反応液にメタノール (137.4 mg) を加え、1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、油状物質として標題化合物を 176 mg (99.8% ee) 得た。なお、各種スペクトルデータは実施例 1 で得たものと一致した。

【0036】

実施例 8 : (2S) - 2 - (2, 3, 4 - トリフルオロアニリノ) - プロパノール

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム (35.7 mg) をジメトキシエタン (DME ; 0.2 ml) に懸濁し、その溶液に (2S) - 2 - (2, 3, 4 - トリフルオロアニリノ) - プロピオン酸メチル (200 mg、99.8% ee) の DME 溶液 (0.8 ml) を加えた。反応液にメタノール (137.4 mg) を加え、1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、油状物質として標題化合物を 176 mg (99.8% ee) 得た。なお、各種スペクトルデータは実施例 1 で得たものと一致した。

【0037】

実施例 9 : (2S) - 2 - (2, 3, 4 - トリフルオロアニリノ) - プロパノール

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム (35.7 mg) をクロロホルム (0.2 ml) に懸濁し、その溶液に (2S) - 2 - (2, 3, 4 - トリフルオロアニリノ) - プロピオン酸メチル (200 mg、99.8% ee) のクロロホルム溶液

(0.8 ml) を加えた。反応液にメタノール (137.4 mg) を加え、6 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、油状物質として標題化合物を 137.3 mg (99.8% ee) 得た。なお、各種スペクトルデータは実施例 1 で得たものと一致した。

## 【0038】

実施例 10 : (2S) - 2 - (2, 3, 4 - トリフルオロアニリノ) - プロパノール

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム (35.7 mg) を塩化メチレン (0.2 ml) に懸濁し、その溶液に (2S) - 2 - (2, 3, 4 - トリフルオロアニリノ) - プロピオン酸メチル (200 mg、99.8% ee) の塩化メチレン溶液 (0.8 ml) を加えた。反応液にメタノール (137.4 mg) を加え、1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、油状物質として標題化合物を 159.8 mg (99.8% ee) 得た。なお、各種スペクトルデータは実施例 1 で得たものと一致した。

## 【0039】

実施例 11 : (2S) - 2 - (2, 3, 4 - トリフルオロアニリノ) - プロパノール

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム (35.7 mg) を 1, 2 - ジクロロエタン (0.2 ml) に懸濁し、その溶液に (2S) - 2 - (2, 3, 4 - トリフルオロアニリノ) - プロピオン酸メチル (200 mg、99.8% ee) の 1, 2 - ジクロロエタン溶液 (0.8 ml) を加えた。反応液にメタノール (137.4 mg) を加え、1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、油状物質として標題化合物を 159.8 mg (99.8% ee) 得た。

。なお、各種スペクトルデータは実施例 1 で得たものと一致した。

【0040】

実施例 12：ジエチル 2-[[2, 3, 4-トリフルオロ[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アニリノ]メチレン]マロネート

室温にて、水酸化カリウム (330 mg) およびテトラヘキシルアンモニウムクロリド (190.1 mg) を DMF (15 ml) に溶解し、(2S)-2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)-プロパノール (1 g、99.8% ee) およびエトキシメチレンマロン酸ジエチル (2.09 g) の DMF 溶液 (5 ml) を加え、1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル-n-ヘキサン (3:2) の混合溶媒にて抽出した。有機層を水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、得られた粗体にジイソプロピルエーテルを加え、0℃にて 1 時間攪拌した。析出した結晶を結晶を濾取し、得られた湿体を減圧乾燥し、標題化合物 (1.65 g、99.8% ee) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13 (t, 3H,  $J=7.3$  Hz)、1.23 (t, 1H,  $J=7.3$  Hz)、2.34 (br s, 1H)、3.62-3.81 (m, 5H)、4.16 (q, 2H,  $J=7.3$  Hz)、6.87-7.11 (m, 2H)、7.70 (s, 1H)

MS;  $m/z$ : 375 ( $M^+$ )

【0041】

実施例 12：ジエチル 2-[[2, 3, 4-トリフルオロ[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アニリノ]メチレン]マロネート

室温にて、水酸化カリウム (330 mg) およびテトラブチルアンモニウムハイドロゲンサルフェート (82.7 mg) を DMF (15 ml) に溶解し、(2S)-2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)-プロパノール (1 g、99.8% ee) およびエトキシメチレンマロン酸ジエチル (2.09 g) の DMF 溶液 (5 ml) を加え、1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル-n-ヘキサン (3:2) の混合溶媒にて抽出した。有機層を水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、得られた粗体にジイソプロピルエーテルを加え、0℃にて 1 時間攪拌した。析出した結晶を結晶を濾取し、得られた湿

体を減圧乾燥し、標題化合物（1.7 g、99.8% ee）を白色結晶として得た。なお、各種スペクトルデータは実施例11で得たものと一致した。

## 【0042】

実施例13：ジエチル2-[[2,3,4-トリフルオロ[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アニリノ]メチレン]マロネート

室温にて、水酸化カリウム（330 mg）およびテトラブチルアンモニウムハイドロゲンサルフェート（82.7 mg）をDMF（15 ml）に溶解し、（2S）-2-（2,3,4-トリフルオロアニリノ）-プロパノール（1 g、99.8% ee）およびエトキシメチレンマロン酸ジエチル（2.09 g）のDMF溶液（5 ml）を加え、1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル-n-ヘキサン（3：2）の混合溶媒にて抽出した。有機層を水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、得られた粗体にジイソプロピルエーテルを加え、0℃にて1時間攪拌した。析出した結晶を結晶を濾取し、得られた湿体を減圧乾燥し、標題化合物（1.65 g、99.8% ee）を白色結晶として得た。なお、各種スペクトルデータは実施例11で得たものと一致した。

## 【0043】

実施例14：ジエチル2-[[（3S）-7,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2H-[1,4]ベンゾオキサジン-4-イル]メチレン]マロネート

水酸化カリウム（180 mg）およびテトラブチルアンモニウムハイドロゲンサルフェート（90.4 mg）をDMF（15 ml）中、60℃にて加熱溶解し、ジエチル2-[[2,3,4-トリフルオロ[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アニリノ]メチレン]マロネート（1 g、99.8% ee）およびエトキシメチレンマロン酸ジエチル（120 mg）のDMF溶液（5 ml）を加えた。そのままの温度にて、2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、黄色油状物質として標題化合物を852 mg（99.8% ee）得た。なお、各種スペクトルデータは、特許第2769174号記載のものと一致した。

## 【 0 0 4 4 】

実施例 1 5 : ジエチル 2 - [ [ ( 3 S ) - 7 , 8 - ジフルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - メチル - 2 H - [ 1 , 4 ] ベンゾオキサジン - 4 - イル ] メチレン ] マロネート

水酸化カリウム ( 1 8 0 m g ) およびベンジルトリメチルアンモニウムクロリド ( 4 9 . 5 m g ) を DMF ( 1 5 m l ) 中、7 0 ° C にて加熱溶解し、ジエチル 2 - [ [ 2 , 3 , 4 - トリフルオロ [ ( 1 S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ] アニリノ ] メチレン ] マロネート ( 1 g 、 9 9 . 8 % e e ) およびエトキシメチレンマロン酸ジエチル ( 1 2 0 m g ) の DMF 溶液 ( 5 m l ) を加えた。そのままの温度にて、4 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、黄色油状物質として標題化合物を 8 7 1 m g ( 9 9 . 8 % e e ) 得た。なお、各種スペクトルデータは、特許第 2 7 6 9 1 7 4 号記載のものと一致した。

## 【 0 0 4 5 】

実施例 1 6 : ジエチル 2 - [ [ ( 3 S ) - 7 , 8 - ジフルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - メチル - 2 H - [ 1 , 4 ] ベンゾオキサジン - 4 - イル ] メチレン ] マロネート

水酸化カリウム ( 1 8 0 m g ) およびベンジルトリエチルアンモニウムクロリド ( 6 0 . 7 m g ) を DMF ( 1 5 m l ) 中、6 0 ° C にて加熱溶解し、ジエチル 2 - [ [ 2 , 3 , 4 - トリフルオロ [ ( 1 S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ] アニリノ ] メチレン ] マロネート ( 1 g 、 9 9 . 8 % e e ) およびエトキシメチレンマロン酸ジエチル ( 1 2 0 m g ) の DMF 溶液 ( 5 m l ) を加えた。そのままの温度にて、7 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、黄色油状物質として標題化合物を 8 9 9 m g ( 9 9 . 8 % e e ) 得た。なお、各種スペクトルデータは、特許第 2 7 6 9 1 7 4 号記載のものと一致した。

## 【 0 0 4 6 】

実施例 17 : ジエチル 2 - [ [ (3S) - 7, 8 - ジフルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - メチル - 2H - [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] メチレン] マロネート

室温にて、KOH (330 mg) およびテトラヘキシルアンモニウムクロリド (190.1 mg) を DMF (15 ml) に溶解し、(2S) - 2 - (2, 3, 4 - トリフルオロアニリノ) - プロパノール (1 g, 99.8% ee) およびエトキシメチレンマロン酸ジエチル (2.09 g) の DMF 溶液 (5 ml) を加え、1 時間攪拌した。次いで、60℃に昇温し、KOH (330 mg) およびエトキシメチレンマロン酸ジエチル (120 mg) の DMF 溶液 (5 ml) を加えた。そのままの温度にて、5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、黄色油状物質として標題化合物を 1.37 g (99.8% ee) 得た。なお、各種スペクトルデータは、特許第 2769174 号記載のものと一致した。

【0047】

実施例 18 : ジエチル 2 - [ [ (3S) - 7, 8 - ジフルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - メチル - 2H - [1, 4] ベンゾオキサジン - 4 - イル] メチレン] マロネート

室温にて、KOH (330 mg) およびテトラブチルアンモニウムハイドロゲンサルフェート (82.7 mg) を DMF (15 ml) に溶解し、(2S) - 2 - (2, 3, 4 - トリフルオロアニリノ) - プロパノール (1 g, 99.8% ee) およびエトキシメチレンマロン酸ジエチル (2.09 g) の DMF 溶液 (5 ml) を加え、1 時間攪拌した。次いで、60℃に昇温し、KOH (330 mg) およびエトキシメチレンマロン酸ジエチル (120 mg) の DMF 溶液 (5 ml) を加えた。そのままの温度にて、5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、黄色油状物質として標題化合物を 1.3 g (99.8% ee) 得た。なお、各種スペクトルデータは、特許第 2769174 号記載のものと一致した。

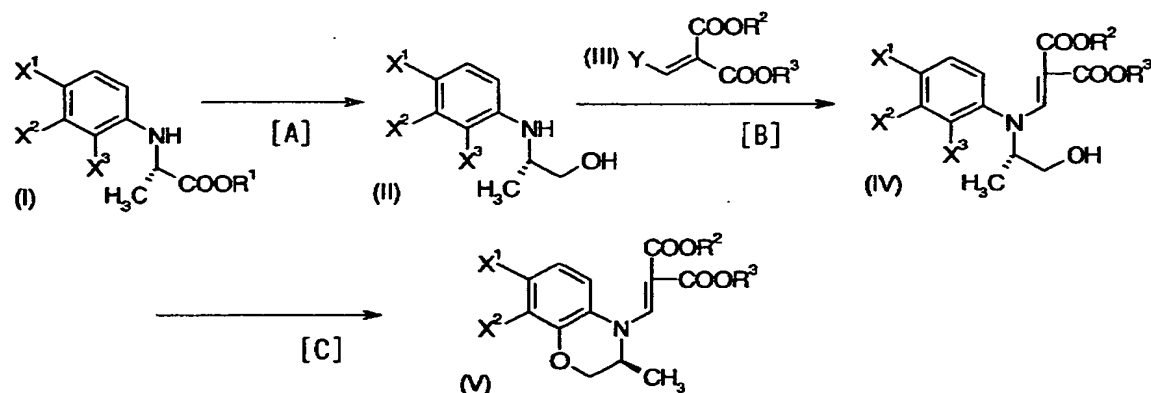
【書類名】 要約書

【要約】

【目的】 合成抗菌剤化合物の合成原料として有用な中間体の製造方法を提供する。

【構成】 下記の工程に従い、式（I）の化合物から式（V）の化合物に変換する。

【化 1】



（式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ ：各々独立にハロゲン原子； $R^1$ ：水素原子、アルキル基； $R^2$ 、 $R^3$ ：各々独立にアルキル基；工程 [A]：非プロトン性溶媒中、アルコール存在下に、メタルヒドリドを反応させる；工程 [B]，工程 [C]：塩基存在および相間移動触媒存在下に式（I I I）の化合物を反応させるか、閉環反応を行う）

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000002831]

1. 変更年月日	1990年 8月28日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都中央区日本橋3丁目14番10号
氏 名	第一製薬株式会社